

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. H. P. Wolff

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNGEN
DER BETA-REZEPTOREN-BLOCKIERENDEN
SUBSTANZ PROPRANOLOL IN VERBINDUNG MIT
DEM HERZGLYKOSID DIGITOXIN AUF DIE
HERZDYNAMIK**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Hans-Werner Stark
aus Wörrstadt

Mainz 1972

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. H.P. Wolff

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNGEN DER BETA-REZEPTOREN-
-BLOCKIERENDEN SUBSTANZ PROPRANOLOL IN VERBINDUNG MIT
DEM HERZGLYKOSID DIGITOXIN AUF DIE HERZDYNAMIK

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

HANS-WERNER STARK

aus Wörrstadt

Mainz 1972

D e k a n :

Professor Dr. K.H. Bäßler

R e f e r e n t :

Professor Dr. H. Spitzbarth

K o r r e f e r e n t :

Professor Dr. H.P. Wolff



INHALTSVERZEICHNIS

<u>Einleitung</u>	Seite
1. Die Rezeptortheorie	1
2. Der Rezeptorbegriff im adrenergen System	3
3. Beta-Rezeptorenblocker	6
a) Definition	
b) pharmakologische Eigenschaften	
c) Wirkungsgruppen	
4. Wirkung einer Beta-Rezeptorenblockade auf das Herz	11
5. Fragestellung	13

Methodik

1. Allgemeine Voraussetzungen	14
2. Versuchsablauf	15
3. Meßmethoden	17
4. Meßgrößen	19
5. Statistische Auswertung	20

Ergebnisse

1. Systolischer Blutdruck	21
2. Diastolischer Blutdruck	21
3. Blutdruckamplitude	21
4. Herzfrequenz	22

	Seite
5. Diastolendauer	23
6. Systolendauer	23
7. Überleitungszeit	24
8. Mitralöffnungszeit	24
<u>Diskussion</u>	25
<u>Zusammenfassung</u>	30
<u>Statistischer Anhang</u>	31
<u>Literaturverzeichnis</u>	55

Einleitung

1. Der Rezeptorbegriff geht auf Langley (1852-1926) und auf Paul Ehrlich (1854-1915) zurück. Als Rezeptor bezeichnet man die Stellen, an denen sich die Wechselwirkung von Arzneimittel und Organismus vollziehen, wobei die biochemische Struktur dieser Rezeptoren in der Regel meist noch nicht bekannt ist. Deshalb werden diese Rezeptoren durch denjenigen Agonisten charakterisiert, mit dem sie normalerweise reagieren.

Damit eine Substanz als Agonist in Wechselwirkung mit dem Rezeptor treten kann, ist

- a) eine bestimmte Affinität
- b) eine bestimmte Eigenwirkung (intrinsic activity) erforderlich.

Substanzen, die als Antagonisten am Rezeptor wirken, benötigen

- a) auch eine bestimmte Affinität
- b) keine oder nur geringe intrinsic activity.

Die Abbildung 1 gibt dies vereinfacht wieder.

Bei den Antagonisten müssen wir aber zwei Formen der Bindung an den Rezeptor unterscheiden;

- 1) die kompetitive Hemmung, d.h., durch entsprechend hohe Konzentrationen des Agonisten wird der Antagonist vom Rezeptor verdrängt,
- 2) die nicht kompetitive Hemmung, d.h., der Antagonist

inaktiviert den Rezeptor in der Weise, daß ein wirksamer Rezeptor-Agonist-Komplex nicht mehr gebildet werden kann.

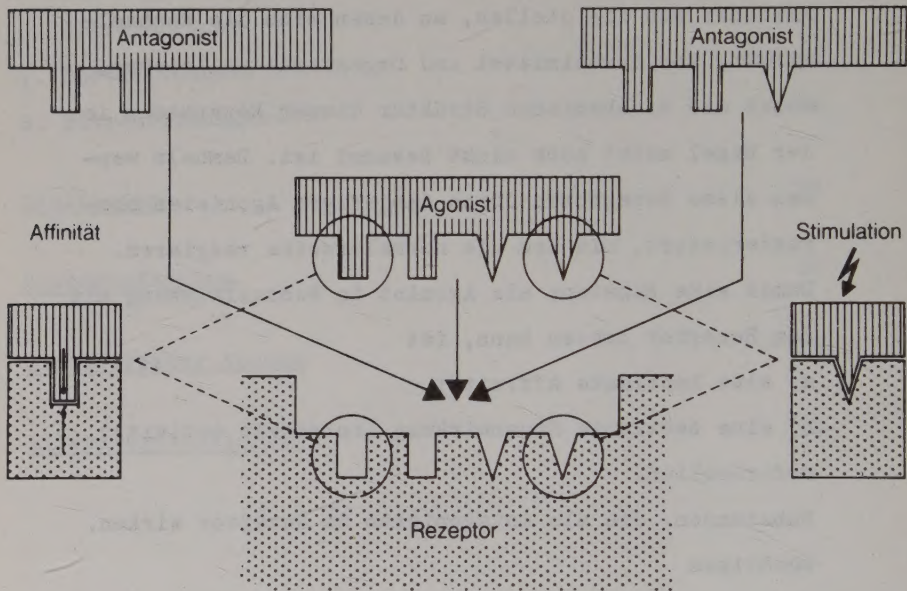


Abb.1: Modell für die Interaktion zwischen Rezeptor und Wirkstoff.

(Aus: Saameli, K.: Pharmakologische Charakterisierung beta-sympathikolytischer Substanzen; in: Dengler, H.I.: Die therapeutische Anwendung beta-sympathikolytischer Stoffe 3-30, Schattauer Verlag Stuttgart-New York (1972) (42)

Der Rezeptorbegriff hat sich als Arbeitshypothese in vielen Bereichen der Medizin bewährt. Moderne Interpretationen der Pharmakon-Rezeptor-Beziehungen gehen von Modellvorstellungen aus, die zunächst für die Wechselwirkung zwischen Substraten und Enzymen entwickelt worden sind. So werden unter der Einwirkung eines Rezeptorenhemmstoffes die Konzentrations-Wirkungskurven des Agonisten verändert. Die Art der Veränderung läßt Rückschlüsse auf den Charakter der Rezeptorenblockade zu.

2. Es war Dale im Jahre 1906, der den Rezeptorbegriff zum ersten Mal für das adrenerge System verwandte. In seinen Versuchen zeigte er, daß die erregende Wirkung von Adrenalin durch Ergotamin aufgehoben werden könne, die hemmende Wirkung von Adrenalin aber durch Ergotamin nicht beeinflußt werde (8). Die von ihm formulierte Theorie enthielt die Annahme, daß in einem Organ zwei funktionell gegensinnige adrenerge Rezeptoren vorhanden sind.

Durch Ahlquist wurde diese Einteilung 1948 präzisiert. Er fand beim Experimentieren mit sechs verschiedenen sympathikomimetischen Substanzen an verschiedenen Organen immer nur zwei verschiedene Varianten von Dosis-Wirkungskurven. Daraus folgerte er, daß es zwei verschiedene Rezeptoren geben müsse. Nach diesen ursprüng-

lichen Vorstellungen von Ahlquist sollen die Beta-Rezeptoren auf Isoproterenol ansprechen, und die Katecholaminwirkung am Herzen soll vorwiegend durch die Stimulation der Beta-Rezeptoren erfolgen, während die Alpha-Rezeptoren die sympathischen Effekte an der Gefäßmuskulatur durch Noradrenalin vermitteln. Adrenalin sollte an beiden Rezeptoren angreifen (1).

Diese grundsätzlichen Vorstellungen von Ahlquist sind durch zahlreiche Untersuchungen gestützt worden und werden mittlerweile allgemein akzeptiert.

Die folgende schematische Darstellung, Abb.2, gibt diese Vorstellungen nach heutigem Wissen erweitert wieder.

Weitere Einteilungen, zum Beispiel durch Lands, der erregende, hemmende und undifferenzierte Rezeptoren unterschied (29), durch Furchgott, der auch das Bestehen von Gamma- und Delta-Rezeptoren postulierte (15), und wieder durch Lands und andere, die eine Aufgliederung der Beta-Rezeptoren in zwei in sich verschiedene Rezeptor-Gruppen forderten (30), erweitern die hier von Ahlquist aufgezeichnete Einteilung beträchtlich. Diese reichen schließlich bis zu den biochemischen bzw. molekularen Modellen der adrenergen Rezeptoren, wie sie zum Beispiel von Ariens aufgezeichnet wurden (3), die heute, wie viele andere Einteilungen und Gedanken (2,16), noch diskutiert und experimentell untersucht werden.

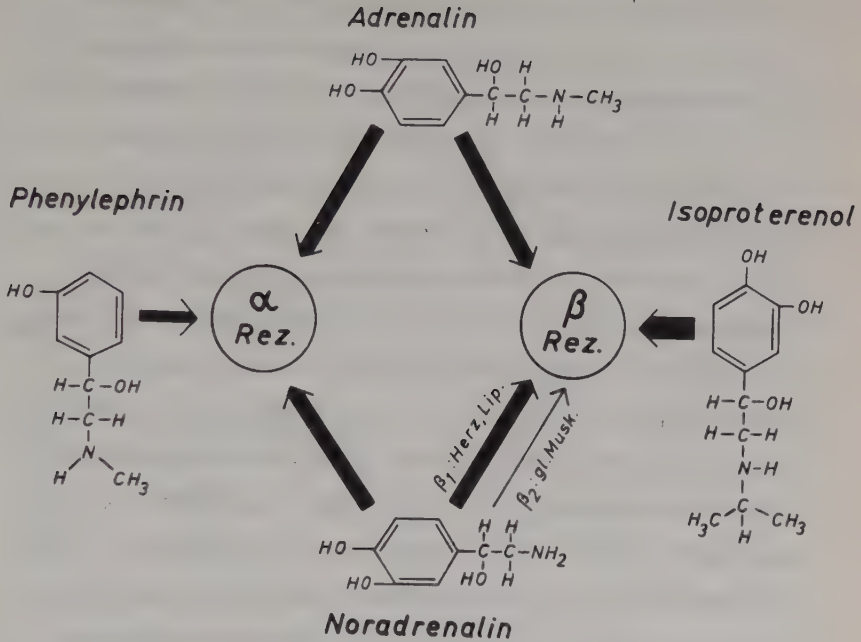


Abb.2: Schematische Darstellung des Angriffpunktes und der Wirkungsstärke sympathomimetischer Amine. Die Dicke der Pfeile gibt die relative Wirkungsstärke an. Selektive Aktivierung von Alpha-Rezeptoren durch Phenylephrin und von Beta-Rezeptoren durch Isoproterenol. Adrenalin und Noradrenalin aktivieren sowohl Alpha- als auch Beta-Rezeptoren. Noradrenalin hat aber auf die Beta 2-Rezeptoren (vermitteln Bronchial- und Gefäßerweiterung) eine geringere Wirkung als auf die Beta 1-Rezeptoren (Herzstimulation, Lipolyse).

(Aus Muscholl, E.: Hippokrates 41, 366-377 (1970))

3. a) Durch die Entwicklung von Substanzen, die selektiv die Beta-Rezeptoren blockieren, wurden die Vorstellungen von Ahlquist weiter gestützt. Als ein spezifischer Beta-Rezeptorenblocker bezeichnet man eine Substanz, die kompetitiv, reversibel und spezifisch den beta-adrenergen Agonisten am Rezeptor verdrängt.

Dichlorisoprenalin war die erste Substanz, die diesen Kriterien genügte. 1958 stellten Powell und Slater fest, daß Dichlorisoprenalin selektiv die inhibitorischen Effekte von Adrenalin und Isoproterenol, also selektiv die Beta-Rezeptoren blockierte (37). In der folgenden Zeit wurden dann zahlreiche Substanzen gefunden, wie Pronethalol, Propranolol und andere, die selektiv Beta-Rezeptoren blockieren. Davon ist Propranolol auf Grund zahlreicher Untersuchungen zu der wichtigsten Bezugssubstanz für die experimentelle Forschung über Beta-Rezeptorenblocker geworden.

b) Bei den genaueren Untersuchungen der verschiedenen Substanzen mußte man feststellen, daß sie neben dem Beta-Rezeptoren blockierenden Effekt auch andere pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die eine präzisere Einteilung in entsprechende pharmakologische Wirkstoffgruppen notwendig machte.

So weisen ein Teil der Substanzen eine mehr oder weniger große beta-adrenerge Eigenwirkung auf, die auch als "intrinsic-adrenerge" Wirkung bezeichnet wird, wie

es zum Beispiel für Dichlorisoprenalin und Alprenolol nachgewiesen ist (24,33).

Manche Beta-Rezeptorenblocker zeigen eine antiarrhythmische Wirkung, die nicht verwandt ist mit ihrer Beta-Rezeptoren Hemmung, sondern auf ein antifibrillatorisches Vermögen zurückzuführen ist, das mit dem von Chinidin vergleichbar ist (4,13,28).

Auch die kardiodepressive Wirkung, der negativ inotrope und chronotrope Effekt kann auch nach Reserpinvorbehandlung nachgewiesen werden, soll auf der chinidinartigen Wirkungskomponente beruhen (38). Dafür spricht auch, daß Hemmstoffe, die keinen chinidinartigen Effekt haben wie Sotalol, deshalb auf die Hämodynamik des Herzens in Ruhe kaum einen Einfluß haben, so daß Herzzeitvolumen und Herzarbeit gleich bleiben (41).

Sinha et al. (39) benutzten Propranolol zur lokalen Anästhesie und seit kurzem wird vermutet, daß der lokalanästhetische Effekt einiger Beta-Rezeptorenblocker eng mit der chinidinartigen Wirkung der Substanzen korreliert (9).

In jüngster Zeit wurden Beta-Rezeptorenblocker entwickelt wie Practolol, die eine besonders große Affinität zu den Beta-Rezeptoren bestimmter Organe oder Gewebe besitzen. Diese Entwicklung impliziert Unterschiede zwischen den Beta-Rezeptoren der einzelnen Organe bzw. Organfunktionen und dürfte in der Zukunft zu einer Erweiterung der eingangs gegebenen Einteilung von Ahlquist führen (30,33).

c) Zusammenfassend lassen sich innerhalb der Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen folgende Wirkungsgruppen unterscheiden:

1. beta-adrenolytische Wirkung
2. beta-adrenergische "intrinsic"-Wirkung
3. antiarrhythmische Wirkung
4. lokalanästhetische Wirkung
5. organspezifische Wirkung

Die folgende Darstellung, Abb.3., soll eine Übersicht von diesen Wirkungsgruppen und den Zusammenhang von Rezeptoren, Stimulatoren und Blockern anschaulich wiedergeben.

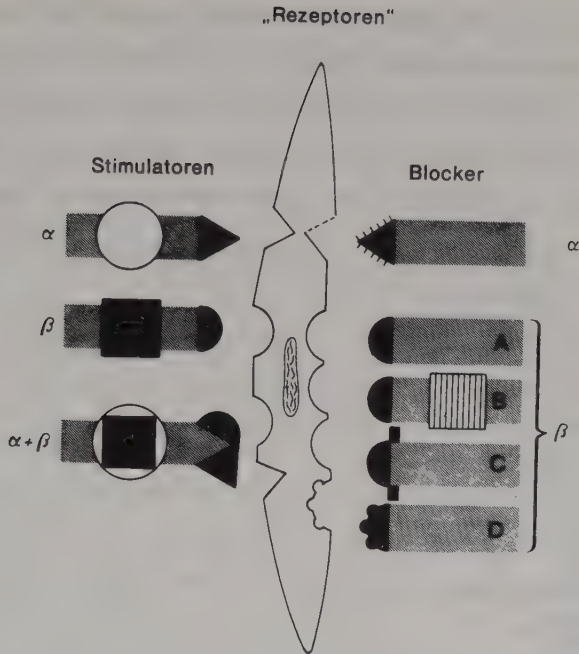


Abb.3: Schematische Darstellung der Beziehungen von Stimulatoren und Antagonisten (Blockern) zu den Rezeptoren der Zelle eines Erfolgsorgans. Wirkungsspektrum der bis heute verfügbaren kompetitiv, spezifisch und reversibel wirkenden Beta-Rezeptorenblocker: (A-D); A: "reiner" Blocker; B: Blocker mit "intrinsic" adrenerger Wirkung; C: Blocker mit "membranabdichtender", nicht-spezifischer antiarrhythmischer (= lokalanästhetischer ?) Wirkung; D: Organselektiver Blocker.

(Aus: Lydtin, H., Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde 30, 96-158, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1970))

In der darauffolgenden Abb.4 sind all die Beta-Rezeptorenblocker aufgeführt, die in das Schema der vorausgegangenen Darstellung eingeordnet werden können. Zu ergänzen ist, daß sich eine mit Code-Bezeichnung versehene Substanz mittlerweile im Handel befindet und folgende Bezeichnung trägt: Lb 46 entspricht Visken, Kö 592 entspricht Doberol.

	A	B	C	D	LW	WS
Dichlorisoprenalin	+	+++	+	—	+	0,1
Pronethalol	+	++	+	—	+	0,1
I. C. I. 45.763 (Kö 592)	+	++	+	—	+	1,0
Oxprenolol (Trasicor)	+	++	+	—	+	2,0
Alprenolol (Aptin)	+	++	+	—	+	1,0
D-Alprenolol	(—)	+	+	—	+	0,01
L-Alprenolol	+	+	+	—	+	2,0
Propranolol (Dociton, Inderal)	+	—	+	—	+	1,0
D-Propranolol	(—)	—	+	—	+	0,01
L-Propranolol	+	—	+	—	+	2,00
Butidrine (Recetan)	+	—	+	—	+	0,1
I. N. P. E. A.	+	+	— ?	—	?	0,04
D-I. N. P. E. A.	(—)	+	— ?	—	?	
L-I. N. P. E. A.	+	+	— ?	—	?	(0,08)
Sotalol	+	—	—	—	—	0,1
Practolol (Eraldin)	+	+	—	Herz	—	0,3—0,5 ?
Butoxamin	+	—	—	Stoffwechsel, periphere Gefäße ?		?
KL 255 (Sanol)	+					
LB 46 (Sandoz)	+	+	(+)	—		5.0
Ro. 3/3528 (La Roche)	+	(+)	+	—		
Du. 21445 (Philips-Duphar)	+					

Abb.4: Beta-Rezeptorenblocker (im Handel befindlich bzw. in tierexperimenteller oder klinischer Prüfung stehend). A-D: s.Legende Abb.3, LW: lokalanästhetische Wirkung (Kaninchen - Cornea), WS: relative beta-blockierende Wirkstärken.

(Aus: Lydtin, H., Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde 30, 96-158, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1970))

4. Die Größe des durch einen Beta-Rezeptorenblocker induzierbaren Effektes ist abhängig vom Wirkungsspektrum und der Dosis des Blockers und von der Stärke des zum Zeitpunkt der Blockade vorhandenen hemmbaren adrenergen und gegenläufigen vagalen Antriebes (7).

So führte die Gabe eines Beta-Rezeptorenblockers unter Ruhebedingungen am Herzen zu einem Abfall der Frequenz des Sinusknotens um ca. 20% (6,10,14,18,19, 21,24,26,35). Der systolische Blutdruck sinkt signifikant ab, während der diastolische Druck und auch der Ruhevenendruck unverändert bleiben (17,18,19). Das Schlagvolumen bleibt ebenfalls unverändert, aber durch den Frequenzabfall kommt es zu einer Verminderung des Herzzeitvolumens (13,18,19,21,24,26,35). Der periphere- und der Lungengefäßwiderstand nimmt zu, und der arterielle Mitteldruck sinkt ab oder bleibt unverändert, je nach dem Verhältnis der Abnahme des Herzzeitvolumens und der Zunahme des peripheren Widerstandes zueinander (24,35).

Die Kreislaufzeit verlängert sich um ca. 20%, die Pulswellengeschwindigkeit nimmt ab (18,19,20). Da die Herzarbeit in Ruhe vermindert wird, nimmt der myocardiale Sauerstoffverbrauch ab (35).

Die Umformungszeit wird nicht beeinflusst, es kommt aber zu einer deutlichen Verlängerung der Druckanstiegszeit und Austreibungszeit, was für einen lang-

sameren Kontraktionsablauf der Myokardmuskulatur unter Beta-Rezeptorenblockade spricht (10,17,18,19,20, 32). In Analogie hierzu zeigt die Kurve des rechtsseitigen Herzspitzenstoßes einen trägeren Anstieg mit einer Verbreiterung (20).

Elektrophysiologische Untersuchungen ergaben eine Reduktion der maximalen Anstiegssteilheit des Aktionspotentials, eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer und eine Verlängerung der Refraktärzeit (4,13, 14,20,28). Auch ist ein negativ dromotroper Effekt feststellbar, der unabhängig von der adrenerg-blockierenden Eigenschaft von Propranolol auftritt, meßbar an der Verminderung der Durchdringbarkeit der Leitungsbahnen um maximal 12,5% (11). Im EKG findet sich eine Verlängerung der PQ-Dauer um ca. 0,01 sec., sowie eine formale Veränderung im Sinne eines Vagotonie-EKGs, insbesondere in den Thorax-Ableitungen (18,19).

Von großem praktischen Interesse ist, daß die hemmenden Effekte der spezifischen Beta-Rezeptorenblocker auf die Kontraktilität des Myokards durch geeignete Gaben von Herzglykosiden (wie Strophantin, Digoxin und andere) oder Calziumsalzen oder sympathomimetischen Stoffen aufgehoben werden können (10,13,14,20,25). Die Einschränkung der mechanischen Funktionen des Myokards durch Beta-Rezeptorenblocker erfolgt durch Eingriffe in die elektromechanischen Kopplungsvorgän-

ge, wobei die Reduktion der ATP-Spaltung an den contractilen Myofibrillen entscheidend sein dürfte. Die Untersuchungen sprechen dafür, daß der Ca-Ionen-Stoffwechsel der Myokardfaser, sowohl beeinflusst durch Beta-Rezeptorenblocker als auch durch die Herzglykoside wie auch durch Ca-Salze und sympathomimetischen Substanzen, dabei ursächlich im Vordergrund stehen dürfte (14,20,27).

5. In der folgenden Untersuchung sollte nun die Beeinflussung von systolischem und diastolischem Blutdruck, der Blutdruckamplitude, der Herzfrequenz, der Systolendauer und besonders der Diastolendauer des Herzens, der Überleitungszeit und der Mitralöffnungszeit durch den Beta-Rezeptorenblocker Propranolol alleine und in Kombination mit dem Herzglykosid Digitoxin beobachtet werden.

Wie im bereits oben gesagten zu erkennen ist, liegen zahlreiche Untersuchungen über die Veränderungen der meisten Parameter vor; spezifische Parameter über die diastolische Beeinflussung liegen bisher nicht vor.

Methodik

1. Zu den Versuchen stellten sich zehn Studenten im Alter von 20 - 26 Jahren freiwillig zur Verfügung. Ihre Körpergröße betrug zwischen 170 cm und 190 cm bei einem Körpergewicht von 63,0 kg bis 83,0 kg, wobei das Körpergewicht mit einer maximalen Differenz von 10% nach beiden Seiten dem Idealgewicht entsprach (36). Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchungen gesund und körperlich voll leistungsfähig, das Ruhe-EKG war frei von pathologischen Zeichen.

Nach dem Prinzip des "einfachen Blindversuches" wurden den Probanden insgesamt vier verschiedene Medikamentenzusammenstellungen verabreicht. Oral gegeben wurde der Beta-Rezeptorenblocker Propranolol* in der Dosierung von 40 mg (entspricht einer Tablette) oder eine Tablette Milchzucker. Zur gleichen Zeit wurde intravenös Digitoxin** in der Dosierung von 1,0 mg (entspricht 4 ml) oder 4 ml physiologische Kochsalzlösung gegeben. Abb.5 zeigt, welche Medikamentenkombinationen im einzelnen verabreicht wurden.

Abb.5

Kenn.Nr.	orale Applikation	intravenöse Applikation
1	Placebo	Placebo
2	Placebo	Digitoxin 1mg
3	Propranolol 40mg	Placebo
4	Propranolol 40mg	Digitoxin 1mg

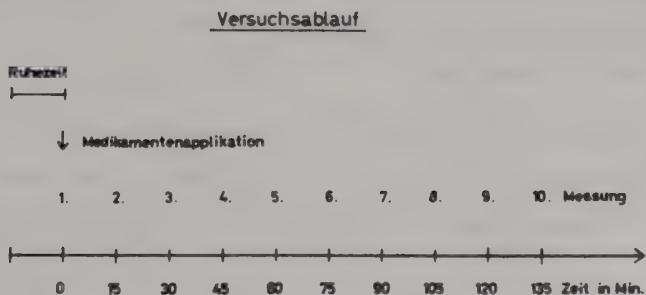
* Dociton^R

** Digimerck^R

Pro Tag wurde jeweils nur ein Versuch mit ein und demselben Probanden durchgeführt; war bei einem dieser Versuche Digitoxin gegeben worden, so wurde eine Pause von mindestens 10 Tagen post injectionem zu dem nächsten Versuch eingehalten, um eine Beeinflussung des Versuches durch das bereits gegebene Digitoxin sicher ausschließen zu können.

2. Der Versuchsablauf gestaltete sich wie folgt: Nach 15 min Ruhe auf einem horizontalen Liegebett wurde eine Leermessung durchgeführt. 15 min nach dieser Leermessung erfolgte die orale und intravenöse Applikation einer der Medikamentenkombinationen 1-4 und die erste Versuchsmessung, sowie im Anschluß daran alle 15 min eine erneute Messung. Die folgende Abb.6 zeigt den Ablauf des etwa 2 1/2 Std. dauernden Versuches.

Abb.6



Es wurde angestrebt, möglichst wenig Wiederholungen in der Reihenfolge der Medikamentenkombinationen zu erhalten. Im einzelnen ergab sich folgender aus der Abb.7 zu ersiehender Untersuchungsablauf für den einzelnen Probanden:

Abb.7

Proban- den.Nr.	Name	Reihenfolge d. Medikamentenkombination					
0	G.A.	4	2	6	5	1	3
1	F.H.B.	5	3	1	2	6	4
2	D.H.	3	1	6	2	5	4
3	G.S.	1	5	2	6	4	3
4	C.G.A.	3	4	1	2	5	6
5	N.E.	1	6	2	5	4	3
6	K.F.	2	5	6	4	3	1
7	B.S.	6	2	5	3	4	1
8	H.J.	4	1	3	5	6	2
9	J.E.	1	3	4	5	6	2

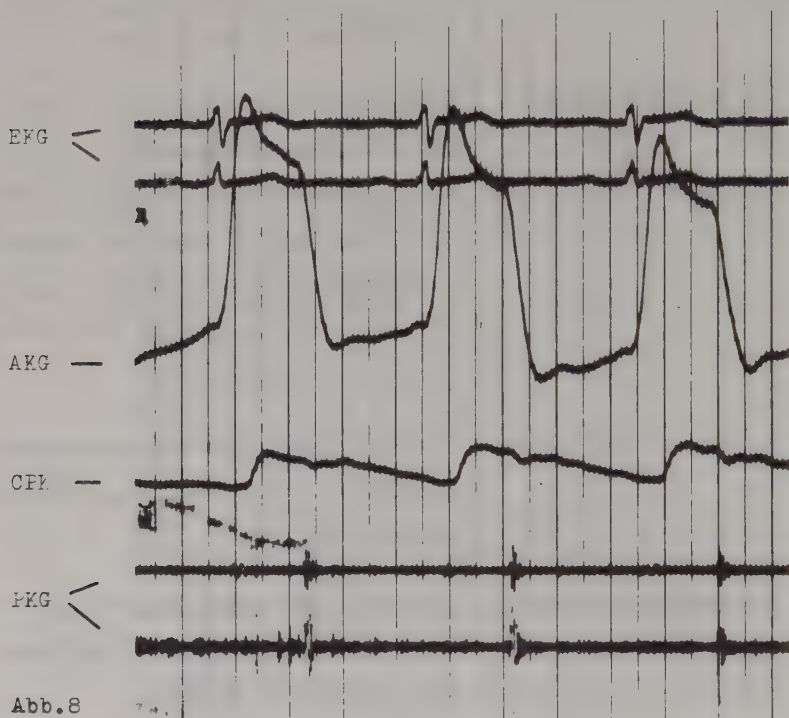
Zu ergänzen ist, daß die Ziffern 5 und 6 eine Medikamentenkombination kennzeichnen, die parallel mit dieser Untersuchung geprüft wurde und von Herrn Werner Dietz ausgewertet wird.

3. Um die zur Auswertung erforderlichen Meßgrößen zu erhalten, wurden folgende Methoden angewandt:

- A. Blutdruckmessung, nach Riva-Rocci und Korotkoff
- B. Elektrokardiogramm, Extremitätenableitungen mit den Ableitungen I und II oder III.
- C. Apexkardiogramm, Abnahme erfolgte in linker Seitenlage mittels eines Glastrichters und eines mechanoelektrischen Wandlers. Das AKG erlaubt die mechanischen Phänomene des linken Ventrikels ohne zeitliche Verzögerung zu registrieren.
- D. Phonokardiogramm, Abnahme eines Brustwandphonokardiogramms mit einem piezoelektrischen Mikrophon.
- E. Karotispulskurve, Abnahme über einen Glastrichter und einen damit verbundenen mechanoelektrischen Wandler.

Elektrokardiogramm (EKG), Apexkardiogramm (AKG), Phonokardiogramm (PKG) und Karotispulskurve (CPK) wurden synchron mittels eines Sechs-Kanal-Schreibers Atlas Typ 6/6 aufgezeichnet.

Eine Messung, die in linker Seitenlage durchgeführt wurde, erfaßte EKG, AKG, PKG und CPK und dauerte in der Regel knapp eine Minute. Aufgezeichnet wurden diese Kurven bei einem Papiervorschub von 50 mm/sec. und 100 mm/sec. Abb.8 zeigt einen Ausschnitt aus diesen Kurven.



Sofort anschließend wurde ebenfalls noch in linker Seitenlage der Blutdruck bestimmt, dann konnte der Proband in Rücken- oder Seitenlage die nächste Messung abwarten.

4. Durch die genannten Meßmethoden lassen sich folgende Parameter direkt oder indirekt ermitteln:

A. Blutdruckmessung

- a) systolischer Blutdruck in mm Hg
- b) diastolischer Blutdruck in mm Hg
- c) Blutdruckamplitude in mm Hg, durch Bildung der Differenz aus a) und b).

B. Elektrokardiogramm

- a) PQ-Dauer in msec.
- b) Systolendauer QT in msec.
- c) Diastolendauer TQ in msec.
- d) Herzfrequenz in Schlägen/min., durch Bestimmung der Dauer des RR-Intervalles im EKG und Ermittlung der dazugehörigen Frequenz nach den Tabellen von Hegglin und Holzmann (22).

C. Apexkardiogramm und Phonokardiogramm

- a) Mitralöffnungszeit MÖ in msec., vom Beginn des Aortenklappenschlusses (Beginn des aortalen Teiles des II. Tones) bis zum tiefsten Punkt, dem Punkt O, des AKG (31).

Die gewonnenen Meßdaten wurden zum Zwecke der statistischen Erfassung auf einen speziellen Erhebungsbogen aufgetragen und später auf Lochkarten übertragen.

Statistische Auswertung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine dreifache Varianzanalyse zur statistischen Auswertung der gemessenen Untersuchungsergebnisse durchgeführt. Methode und Modell dieser Auswertung sind z.B. in dem Buch von Brownlee (5) und der Arbeit von Dudeck (12) beschrieben. Auf eine ausführlichere Darstellung der Rechengvorgänge kann daher verzichtet werden.

Die Ergebnisse der Varianzanalysen für die verschiedenen Parameter werden im statistischen Anhang dargestellt.

Zu ergänzen ist, daß den Abbildungen über die Ergebnisse der Mittelwerte und ihrer Standardabweichung eine andere Fallzahl zugrunde liegt als der der Varianzanalysen. Die Fallzahlen mußten für einige varianzanalytische Auswertungen wegen fehlender Meßwerte, durch einen technischen Defekt eines Registriergerätes, reduziert werden.

Ergebnisse

1. Beim Vergleich der Mittelwerte für den systolischen Blutdruck findet sich nur bei der Medikamentenkombination 3 (Propranolol) ein allmählicher Abfall der systolischen Blutdruckmittelwerte. Der etwa 28%ige Abfall ist auch in der Abb.9 deutlich zu erkennen.
Wie aus den Tabellen 1 und 2 hervorgeht, konnte dieser Effekt statistisch nicht gesichert werden.
2. Für den diastolischen Blutdruck ergab sich ein stärkeres Ansteigen der diastolischen Blutdruckmittelwerte nur für die Versuche mit der Medikamentenkombination 2 und 3 (Digitoxin bzw. Propranolol). Der etwa 10%ige Anstieg der diastolischen Blutdruckmittelwerte gegenüber den Ausgangswerten ist auch in der Abb.10 ersichtlich.
Statistisch ließen sich diese Veränderungen jedoch nicht sichern; siehe dazu Tabelle 3 und 4.
3. Schon die Betrachtung der Abb.11 zeigt die deutliche Verkleinerung der Mittelwerte für die Blutdruckamplitude unter der Medikamentenkombination 3 (Propranolol). So kommt es unter diesem Versuch zu einer 26%igen Verkleinerung der Blutdruckamplituden-Mittelwerte

gegenüber dem entsprechenden Ausgangswert.

Statistisch läßt sich dieser Medikamenteneffekt ebenfalls sichern. Wie die Tabellen 5 und 6 zeigen, ergibt sich eine auffällige Veränderung ($P < 0,05$) für die Blutdruckamplitude, die durch den Tukey-Test als eine auffällige Differenz zwischen Medikamentenkombination 1 (Placebo) und 3 (Propranolol) erklärt werden kann.

Unter den übrigen Medikamentenkombinationen bleibt die Blutdruckamplitude während der gesamten Versuchsverläufe nahezu konstant.

4. Unter allen Medikamentenkombinationen kommt es zu einer Herabsetzung der Herzfrequenz. Sie betrug bei der Medikamentenkombination 1 (Placebo) 14%, bei der Medikamentenkombination 2 (Digitoxin) 18%, bei der Medikamentenkombination 3 (Propranolol) 11,5% und bei der Medikamentenkombination 4 (Digitoxin und Propranolol) 20% gegenüber dem Ausgangsmittelwert. Abb.12 gibt dieses, das deutliche Absinken der Herzfrequenz unter den Medikamentenkombinationen 1 und 3 und das noch ausgeprägtere Absinken derselben unter den Medikamentenkombinationen 2 und 4, wieder.

Nach Abschluß der multifaktoriellen Varianzanalyse in Verbindung mit dem Tukey-Test kann diese Frequenzherabsetzung statistisch nur für die Medikamentenkombination 2 und 4 gesichert werden, was in den Tabellen 7 und 8 wiedergegeben wird.

So kommt es durch Gabe der Medikamentenkombination 2 zu einer auffälligen Verlangsamung der Herzfrequenz ($P < 0,05$), durch die Medikamentenkombination 4 zu einer signifikanten Frequenzverlangsamung ($P < 0,01$) gegenüber der Placebo/Placebo Medikation (Med.-Komb.1).

5. In allen Versuchsverläufen zeigt sich eine Verlängerung der Diastolendauer, die sich für die Medikamentenkombination 1 in einer 19%igen, für die Medikamentenkombination 2 in einer 35%igen, für die Medikamentenkombination 3 in einer 17,5%igen und für die Medikamentenkombination 4 in einer 40,5%igen Zunahme der TQ-Zeit-Mittelwerte gegenüber den entsprechenden Ausgangsmittelwerten ausdrückt. Dieses Verhalten wird auch in der graphischen Darstellung Abb.13 deutlich. Ein Unterschied ($P < 0,01$) läßt sich jedoch nur für die Medikamentenkombination 2 (Digitoxin) und Medikamentenkombination 4 (Digitoxin und Propranolol) gegenüber der Placebo/Placebo Medikation nachweisen, was in den Tabellen 9 und 10 dargestellt wird.

6. Insgesamt findet sich eine geringe Verlängerung der Systolendauer. Diese Zunahme der QT-Zeit-Mittelwerte liegt für alle Medikamentenkombinationen in der gleichen Größenordnung von 2-4% Zunahme gegenüber dem Ausgangsmittelwert.

Varianzanalytisch läßt sich kein Unterschied zwischen den verschiedenen Medikamentenkombinationen nachweisen, was aus den Tabellen 11 und 12 entnommen werden kann.

7. Die Überleitungszeit zeigt, mit Ausnahme der Versuche unter der Medikamentenkombination 4, keine größeren Veränderungen. Nur unter dieser Medikamentenkombination 4 (Digitoxin und Propranolol) kommt es zu einer etwa 10%igen Verlängerung der PQ-Dauer; entsprechende Hinweise finden sich in der Abb.15.

In der 3-fachen Varianzanalyse kommt dies als statistisch auffällige ($P < 0,05$) Wechselwirkung zwischen Medikament und Zeitpunkten zum Ausdruck; siehe dazu die Werte der Tabellen 13 und 14.

8. Mit Ausnahme der Placebo/Placebo Medikation kommt es bei den übrigen Medikamentenkombinationen 2-4 zu einer Zunahme der Mitralöffnungszeit. Bei der Betrachtung der Mittelwerte zeigt sich in diesen Fällen eine Verlängerung der MÖ-Zeit von 9-11% während der Versuchsverläufe, die unter der Medikamentenkombination 3 (Propranolol) am deutlichsten war. Dazu siehe auch Abb.16.

Statistisch konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden, was in den Tabellen 15 und 16 ersichtlich ist.

Diskussion

Bei einem Ruheversuch mit dem Beta-Rezeptorenblocker Propranolol, der in einer Dosierung von 0,45 bis 0,60 mg/kg Körpergewicht oral gegeben wurde, wobei die Konzentration am Wirkungsort infolge der unterschiedlichen Resorption, Abbau und Ausscheidung stark variiert, die Wirksamkeit andererseits wesentlich vom individuellen adrenergen und vagalen Ruhetonus abhängig ist, wurde auch das Herzglykosid Digitoxin in einer Dosierung von 0,012 bis 0,016 mg/kg Körpergewicht intravenös alleine oder in Kombination mit Propranolol verabreicht.

Unter der Medikamentenkombination 3 (Propranolol) kam es, wie nach einer Beta-Rezeptorenblockade zu erwarten ist, zu einem Abfall des systolischen Blutdruckes um ca. 28%. Dieser Propranolol-Effekt konnte allerdings statistisch nicht gesichert werden.

Die anderen Medikamentenkombinationen führten zu keiner nennenswerten Änderung des systolischen Blutdruckes.

Die Medikamentenkombinationen 2 und 3 (Digitoxin bzw. Propranolol) führten zu einem etwa 10%igen Anstieg der diastolischen Blutdruckmittelwerte, während die anderen Medikamentenkombinationen zu keiner Änderung führten. Zwar wurden gleichsinnige Beobachtungen nach Propranolol-Gabe mitgeteilt, aber wie auch in diesem Fall lassen sich diese Veränderungen nach Propranolol bzw. Digitoxin statistisch nicht verifizieren.

Die Blutdruckamplitude wird nach Propranolol (Med.-Komb.3) auffällig verkleinert, während sie nach Digitoxin und nach Kombination von Digitoxin und Propranolol nahezu konstant bleibt. Dieser statistisch gesicherte Propranolol-Effekt kann als eine Summation des deutlichen systolischen Blutdruckabfalles bei einem geringeren diastolischen Blutdruckanstieg unter dieser Medikation verstanden werden. Die Verkleinerung der Blutdruckamplitude ist ein Ausdruck dafür, daß es durch die Beta-Rezeptorenblockade zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens gekommen ist, das dann zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes führte.

Die Herabsetzung der Herzfrequenz unter allen Medikationen, die sich statistisch nur für die Medikamentenkombinationen 2 und 4 (Digitoxin bzw. Digitoxin und Propranolol) sichern ließ, beruht auf den folgenden Wirkungsweisen. Durch die Erhöhung der Kontraktilität des Herzmuskels unter Digitoxin kann bei der gleichen Frequenz ein größeres Schlagvolumen gefördert werden wie zuvor und somit eine Frequenzsenkung ohne Änderung des Herzminutenvolumens erfolgen. Es handelt sich demnach um einen sekundär negativen chronotropen Effekt, der zu einer auffälligen Frequenzherabsetzung unter Digitoxin führte.

Der dagegen signifikante Frequenzabfall nach Gabe von Digitoxin und Propranolol läßt sich wie folgt erklären: es addieren sich in diesem Fall der sekundär negative chronotrope Effekt des Digitoxins mit der Hemmung der adrenergen Impulse auf den Sinusknoten, dem primär nega-

tiven chronotropen Effekt des Beta-Rezeptorenblockers Propranolol. Auf diese Weise kommt es zu einer Verstärkung des Frequenzabfalles unter dieser Medikation gegenüber der Einzelgabe von Propranolol bzw. Digitoxin.

Entsprechend der Herzfrequenzverlangsamung kommt es unter allen Medikationen zu einer deutlichen Zunahme der Diastolendauer. Allerdings können auch hier nur die Veränderungen nach den Medikamentenkombinationen 2 und 4 (Digitoxin bzw. Digitoxin und Propranolol) als statistisch signifikant beschrieben werden.

An der TQ-Zeit-Verlängerung sind ursächlich folgende Vorgänge beteiligt: nach Digitoxin kann es über die Erhöhung der Kontraktilität zu einer Verkürzung der Faserlänge der Herzmuskulatur und somit zu einer Abnahme der Herzgröße kommen. Die Blutmenge, die dann in der Diastole aufgenommen werden kann, steigt an. Die Steigerung der Kontraktilität, in Verbindung mit einer verbesserten diastolischen Füllung des Herzens unter Digitoxin, führen zu einem sekundär negativen chronotropen Effekt am Herzen, der ursächlich auf die positiv inotrope Wirkung des Digitoxins zurückgeführt werden kann und auch die Verlängerung der Diastolendauer bedingt.

Schon die Betrachtung der Verlängerung der TQ-Zeit-Mittelwerte zeigt, daß es bei der signifikanten TQ-Zeit-Verlängerung unter der Medikamentenkombination 4 wieder zu einer Addition der beiden Medikamenteneffekte von

Digitoxin und Propranolol gekommen ist. So betrug die TQ-Zeit-Verlängerung nach Digitoxin 33%, nach Propranolol 17,5%, nach Digitoxin und Propranolol aber 40,5% gegenüber den Ausgangswerten.

Neben den oben beschriebenen Ursachen der TQ-Zeit-Verlängerung nach Digitoxin kommt es durch Propranolol über dessen primär negativen chronotropen Effekt zu einer Verstärkung dieser Veränderung, was auf Grund der Abhängigkeit der Diastolendauer von der Frequenz ohne weiteres verständlich ist.

Die geringfügige Verlängerung der Systolendauer, die gleichermaßen bei allen Medikationen auftrat, ist bedingt durch die bei allen Versuchen aufgetretene Frequenzsenkung. Die einheitliche Verlängerung um 2-4% zeigt, daß keine spezifischen Medikamenteneffekte auslösend waren.

Die Überleitungszeit wird nur unter der Medikamentenkombination 4 (Digitoxin und Propranolol) deutlich verlängert, was sich statistisch nicht sichern ließ.

Eine dementsprechende Veränderung kann sowohl Ursache eines Propranolol- als auch eines Digitoxineffektes sein, oder aber wie hier, erst durch Addition beider Effekte deutlich werden, denn beide Medikamente zeigen für sich eine negative dromotrope Wirkung.

Auch die Veränderungen der Mitralöffnungszeit unter Propranolol und Digitoxin konnten statistisch nicht verifiziert werden. Die Mittelwertveränderungen zeigen aber eine deutliche Zunahme der Mitralöffnungszeit, am ausgeprägtesten nach Propranolol, weniger stark nach Digitoxin und unter Digitoxin und Propranolol.

Es war nicht möglich, auch noch den Diastolenquotienten DQ nach Storz (40) zu berechnen, da sich in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß etwa die Hälfte der Probanden aktive Sportler waren oder noch sind, unvorteilhaft bemerkbar machte. Die bei diesen Probanden infolge des Trainingseffektes vorhandene vagotone Kreislaufausgangslage schränkte die Frequenzänderungen unter den gegebenen Versuchsbedingungen erheblich ein, so daß der Diastolenquotient nicht berechnet werden konnte.

Zusammenfassung

Bei einem Ruheversuch wurde der Beta-Rezeptorenblocker Propranolol sowie das Herzglykosid Digitoxin alleine und in Kombination mit Propranolol gegeben und ihre Wirkungsweisen auf das Herz, speziell der Diastole, untersucht.

Es kam zu einem Absinken des systolischen Blutdrucks unter Propranolol.

Die Blutdruckamplitude wurde nach Propranolol signifikant verkleinert.

Die Herzfrequenz und die Diastolendauer wurden nach Digitoxin sowie nach Digitoxin und Propranolol signifikant herabgesetzt bzw. verlängert.

Die Überleitungszeit wurde nach der Medikamentenkombination Digitoxin und Propranolol verlängert.

Die Mitralöffnungszeit wurde nach Propranolol und nach Digitoxin sowie nach deren Kombination verlängert.

Abb. 9: Verhalten des systolischen Blutdruckes an den verschiedenen Zeitpunkten unter der Einwirkung der verschiedenen Medikamentenkombinationen.

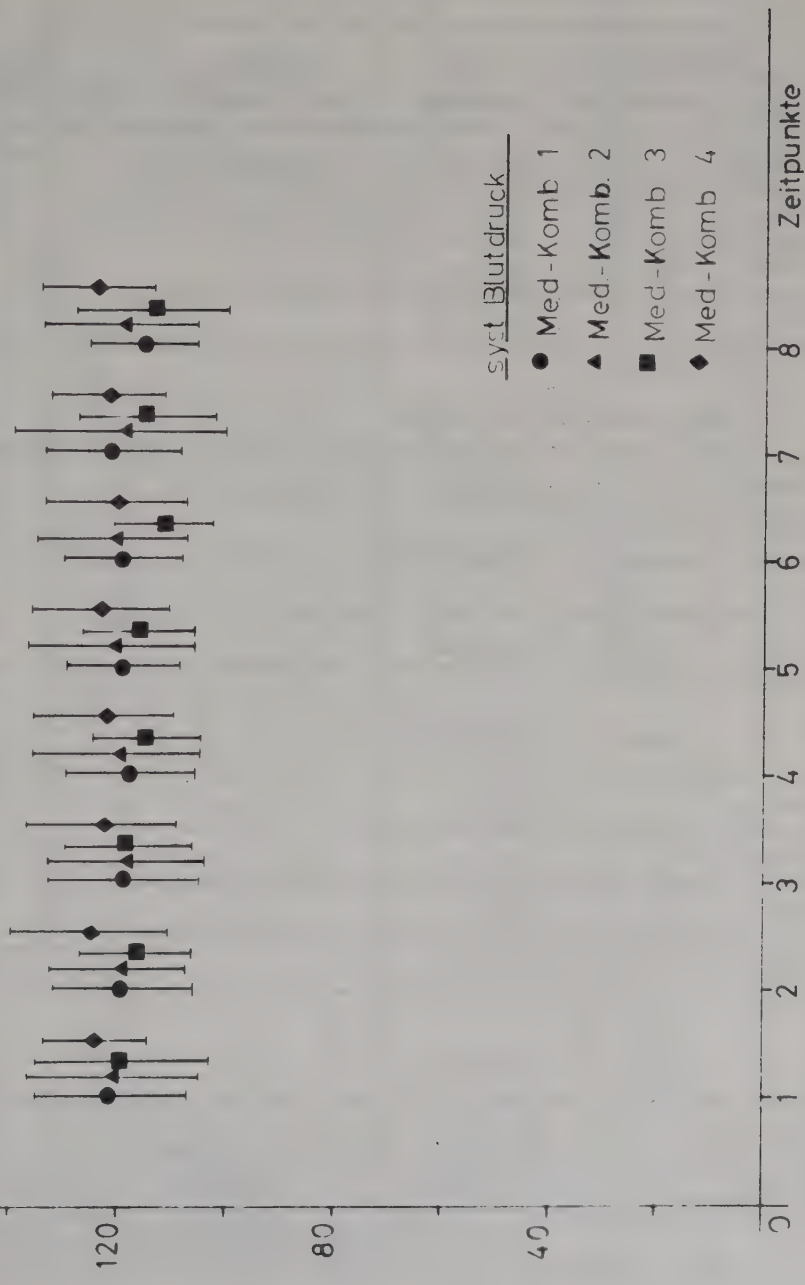


TABELLE 1 : Ergebnisse der zweifachen Varianzanalyse für den systolischen Blutdruck.

a) Medikamentenkombination 1

Einflußgrößen	Freiheitsgrade	Summe der Abw. Quadrate	Mittleres Abw. Quadrat	F-Wert	Signifikanz
1 Person.	9	9619.062	1068.784	1,61	n.s.
2 Zeitp.	7	204.667	29.241		
Rest	63	1148.437	18.229		
Total	79	10972.187			

b) Medikamentenkombination 2

1 Person.	8	10125.694	1265.711	0,28	n.s.
2 Zeitp.	7	61.111	8.730		
Rest	56	1707.638	30.493		
Total	71	11894.444			

c) Medikamentenkombination 3

1 Person	9	6916.862	768.540	1,11	n.s.
2 Zeitp	7	402.087	57.441		
Rest	63	3290.037	52.222		
Total	79	10608.987			

d) Medikamentenkombination 4

1 Person.	9	7812.500	868.055	0,42	n.s.
2 Zeitp	7	148.750	21.250		
Rest	63	3157.500	50.119		
Total	79	11118.750			

TABELLE 2 : Ergebnisse der Varianzanalyse für den systolischen Blutdruck.

Faktoren- bezeichnung		Typ	Freiheits- grade	Summe der Abweichungsquadr.	Mittleres Abweichungsquadr.
1	Medikament	F	3	2736.486	912.162
2	Person	R	8	17511.000	2188.875
3	Zeitpunkt	F	7	267.819	38.259
12			24	9109.388	379.557
13			21	632.347	30.111
23			56	2062.555	36.831
Rest			168	6651.277	39.590
Total			287	38970.874	

	F- Wert	Signifi- kanz
1/12	2,40	n.s.
2/Rest	55,28	+
3/13	1,27	n.s.
12/Rest	9,58	+
13/Rest	0,76	n.s.
23/Rest	0,93	n.s.

F = Fix R = Random

n.s. nicht signifikant
+ statistisch auffällig
++ statistisch signifikant

Medikament	Mittelwertdifferenzen			
	1	2	3	4
1	—			
2	116,6	—		
3	117,7	1,1	—	
4	113,9	2,7	3,8	—
	122,5	5,9	4,8	8,6

Abb. 10: Verhalten des diastolischen Blutdruckes an den verschiedenen Zeitpunkten unter der Einwirkung der verschiedenen Medikamentenkombinationen.

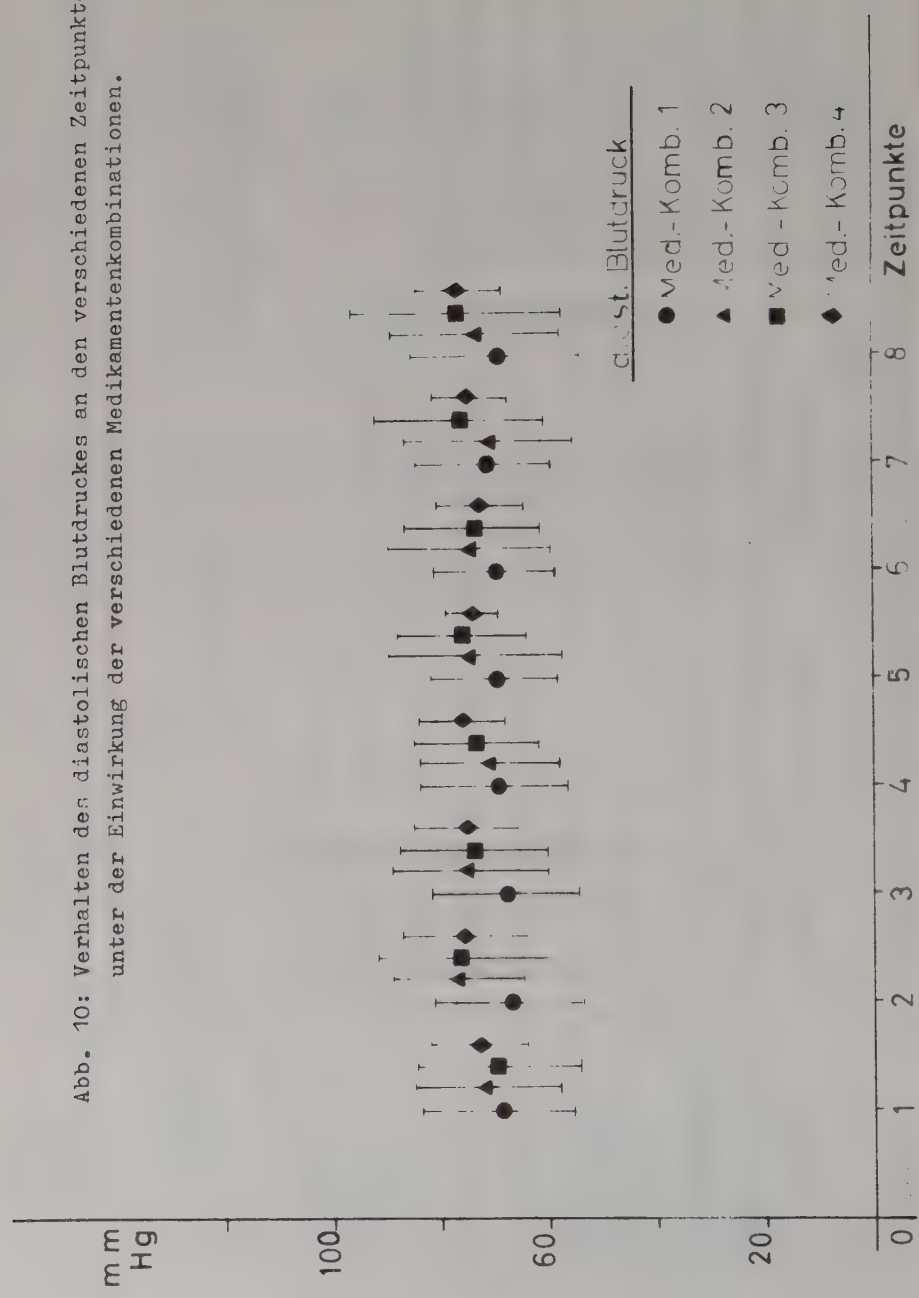


TABELLE 3 : Ergebnisse der zweifachen Varianzanalyse
für den diastolischen Blutdruck.

a) Medikamentenkombination 1

Einfluß größen	Freiheits grade	Summe der Abw. Quadrate	Mittleres Abw. Quadrat	F- Wert	Signi- fikanz
1 Person.	9	11157.500	1239.722	1,16	n.s.
2 Zeitp.	7	150.000	21.428		
Rest	63	1162.500	18.452		
Total	79	12470.000			

b) Medikamentenkombination 2

1 Person.	8	8315.277	1039.409	1,30	n.s.
2 Zeitp.	7	370.833	52.976		
Rest	56	2279.166	40.699		
Total	71	10965.277			

c) Medikamentenkombination 3

1 Person.	9	12545.312	1393.923	1,30	n.s.
2 Zeitp.	7	412.187	58.883		
Rest	63	2847.187	45.193		
Total	79	15804.687			

d) Medikamentenkombination 4

1 Person.	9	2470.312	274.479	0,43	n.s.
2 Zeitp.	7	119.687	17.098		
Rest	63	2477.187	39.320		
Total	79	5067.187			

TABELLE 4 : Ergebnisse der Varianzanalyse für den diastolischen Blutdruck.

Faktoren - bezeichnung		Freiheits grade	Summe der Abweichungsquadr.	Mittleres Abweichungsquadr.
1 Medikament	F	3	2421.788	807.262
	R	8	16660.937	2082.617
2 Person	F	7	284.635	40.662
	R	24	11319.618	471.650
3 Zeitpunkt	F	21	844.184	40.199
	R	56	2072.395	37.007
Rest		168	5858.159	34.870
Total		287	39461.718	

F = Fix R = Random

n.s. nicht signifikant
+ statistisch auffällig
++ statistisch signifikant

	F- Wert	Signifi- kanz
1/12	1,71	n.s.
2/Rest	59,72	++
3/13	1,01	n.s.
12/Rest	13,52	++
13/Rest	1,15	n.s.
23/Rest	1,06	n.s.

Medikament	Mittelwertdifferenzen			
	1	2	3	4
1	—			
2	3,6	—		
3	4,8	1,2	—	
4	8,2	4,6	3,4	—

Abb. 11: Verhalten der Blutdruckamplitude an den verschiedenen Zeitpunkten unter der Einwirkung der verschiedenen Medikamenkombinationen.

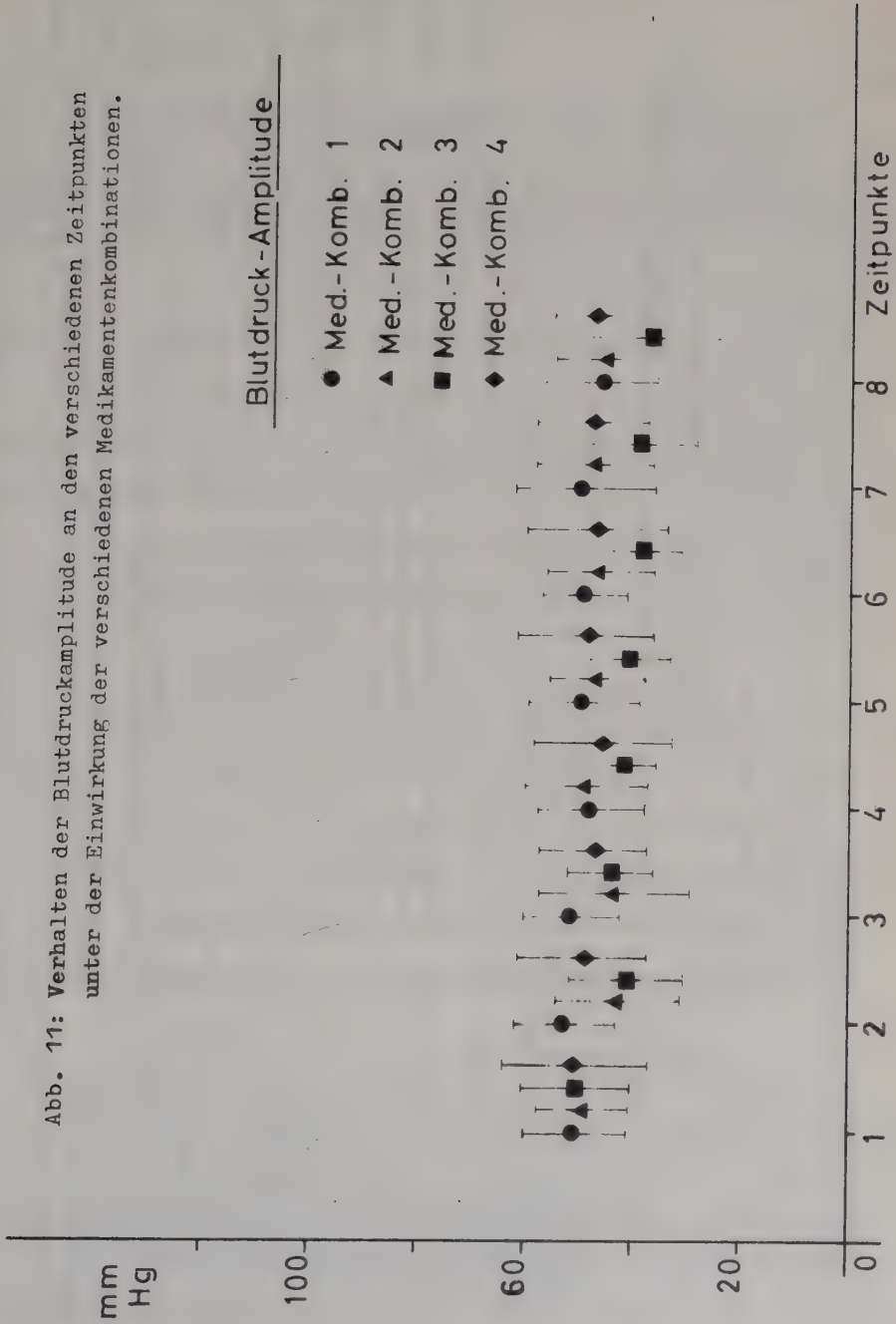


TABELLE 5 : Ergebnisse der zweifachen Varianzanalyse für die Blutdruckamplitude.

a) Medikamentenkombination 1

Einflußgrößen	Freiheitsgrade	Summe der Abw. Quadrate	Mittleres Abw. Quadrat	F-Wert	Signifikanz
1 Person.	9	.6087.812	676.423	1,74	n.s.
2 Zeitp.	7	249.687	35.669		
Rest	63	1284.687	20.391		
Total	79	7622.187			

b) Medikamentenkombination 2

1 Person.	8	4868.750	608.593	0,98	n.s.
2 Zeitp.	7	376.388	53.769		
Rest	56	3042.361	54.327		
Total	71	8287.500			

c) Medikamentenkombination 3

1 Person.	9	3234.062	259.340	4,60	+ +
2 Zeitp.	7	1212.187	173.169		
Rest	63	2378.437	37.752		
Total	79	6824.687			

d) Medikamentenkombination 4

1 Person.	9	6870.312	763.368	0,44	n.s.
2 Zeitp.	7	147.187	21.026		
Rest	63	2962.187	47.018		
Total	79	9979.687			

TABELLE 6 : Ergebnisse der Varianzanalyse für die Blutdruckamplitude.

Faktoren - bezeichnung		Typ	Freiheits grade	Summe der Abweichungsquadr.	Mittleres Abweichungsquadr.
1	Medikament	F	3	2114.583	704.861
2	Person	R	8	15152.777	1894.097
3	Zeitpunkt	F	7	716.666	102.380
12			24	4666.666	194.444
13			21	1229.861	58.564
23			56	2570.833	45.907
Rest			168	6326.388	37.657
Total			287	32777.777	

F = Fix R = Random

n.s. nicht signifikant

+ statistisch auffällig

++ statistisch signifikant

+ T5% = 6,42

++ T1% = 8,08

	F- Wert	Signifi- kanz
1/12	3,62	+
2/Rest	50,29	++
3/13	1,74	n.s.
12/Rest	5,16	++
13/Rest	1,55	n.s.
23/Rest	1,19	n.s.

Medikament	Mittelwertdifferenzen			
	1	2	3	4
1	—			
2	49,583	—		
	47,083	2,500		
3	42,152	7,431 ⁺	—	
	47,291	4,931	—	
4	2,292	0,208	5,139	—

Abb. 12: Verhalten der Frequenz an den verschiedenen Zeitpunkten unter der Einwirkung der verschiedenen Medikamentenkombinationen.

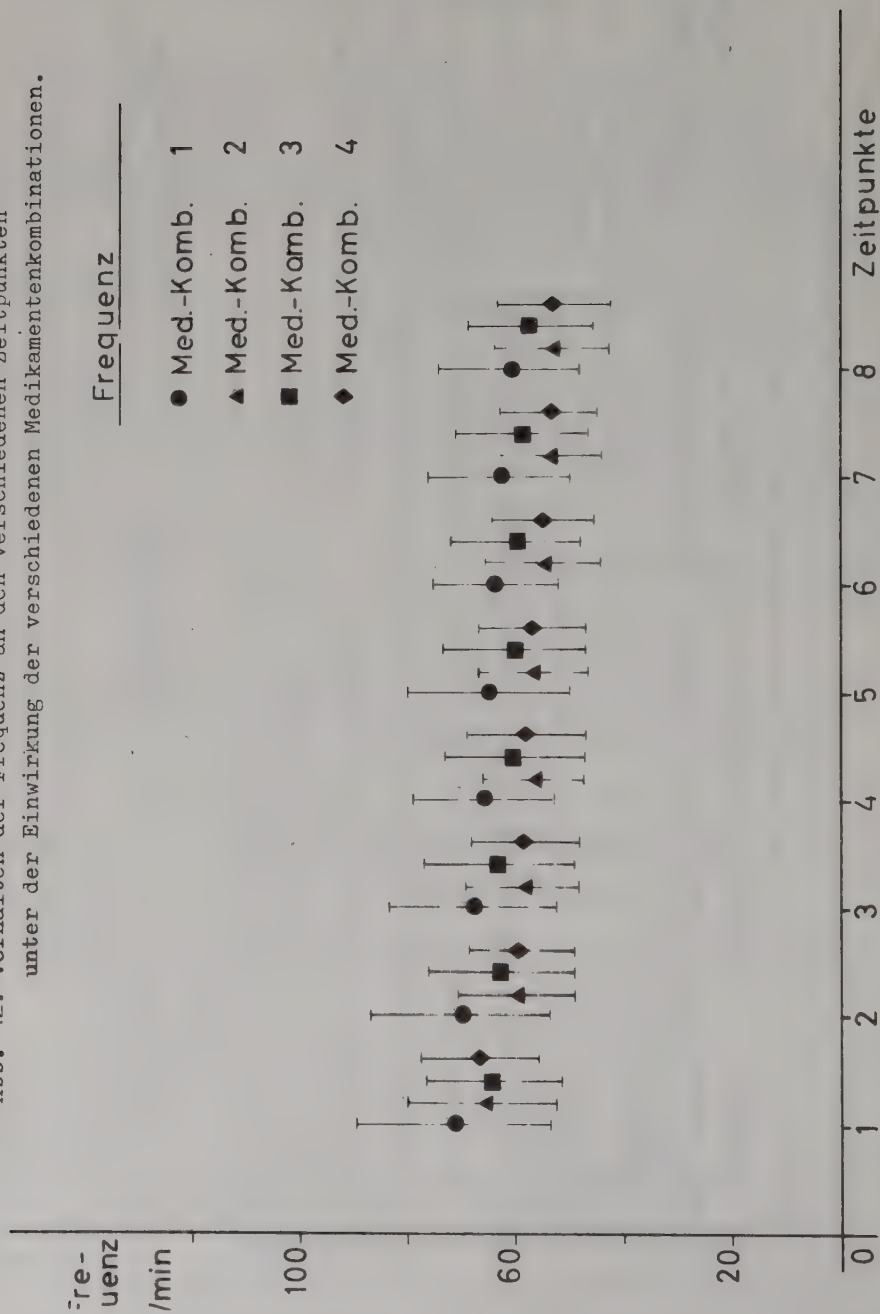


TABELLE 7 : Ergebnisse der zweifachen Varianzanalyse für die Frequenz.

a) Medikamentenkombination 1

Einflußgrößen	Freiheitsgrade	Summe der Abw. Quadrate	Mittleres Abw. Quadrat	F-Wert	Signifikanz
1 Person.	9	14283.200	1587.022	6,98	+ +
2 Zeitp.	7	899.550	128.507		
Rest	63	1159.200	18.400		
Total	79	16341.950			

b) Medikamentenkombination 2

1 Person.	8	7573.944	946.743	22,6	+ +
2 Zeitp.	7	1154.000	164.857		
Rest	56	408.500	7.294		
Total	71	9136.444			

c) Medikamentenkombination 3

1 Person.	9	10975.500	1219.500	6,18	+ +
2 Zeitp.	7	432.800	61.828		
Rest	63	629.700	9.995		
Total	79	12038.000			

d) Medikamentenkombination 4

1 Person.	9	6816.512	757.309	14,3	+ +
2 Zeitp.	7	1194.587	170.655		
Rest	63	749.787	11.901		
Total	79	8760.887			

TABELLE 8 : Ergebnisse der Varianzanalyse für die Frequenz.

Faktoren- bezeichnung	Freiheits- grade	Summe der Abweichungsquadr.	Mittleres Abweichungsquadr.	F-Wert	Signifi- kanz
1 Medikament	3	4398.069	1466.023	5,62	+
2 Person	8	32833.756	4104.219	412,0	+
3 Zeitpunkt	7	2762.263	394.609	31,65	+
12	24	6259.243	260.801	26,18	+
13	21	261.763	12.464	1,25	n.s.
23	56	767.798	13.710	1,37	n.s.
Rest	168	1673.423	9.960		
Total	287	48956.319			

F= Fix R= Random

n.s. nicht signifikant
+ statistisch auffällig
++ statistisch signifikant

+ T_{5%} = 7,42

++ T_{1%} = 9,34

Medikament	$\bar{x}$	Mittelwertdifferenzen			
		1	2	3	4
1	65,985	—			
2	56,777	9,181 ⁺	—		
3	60,361	5,597	3,584	—	
4	56,097	9,861 ⁺⁺	0,680	4,264	—

Abb. 13: Verhalten der Diastolendauer an den verschiedenen Zeitpunkten unter der Einwirkung der verschiedenen Medikamentenkombinationen.

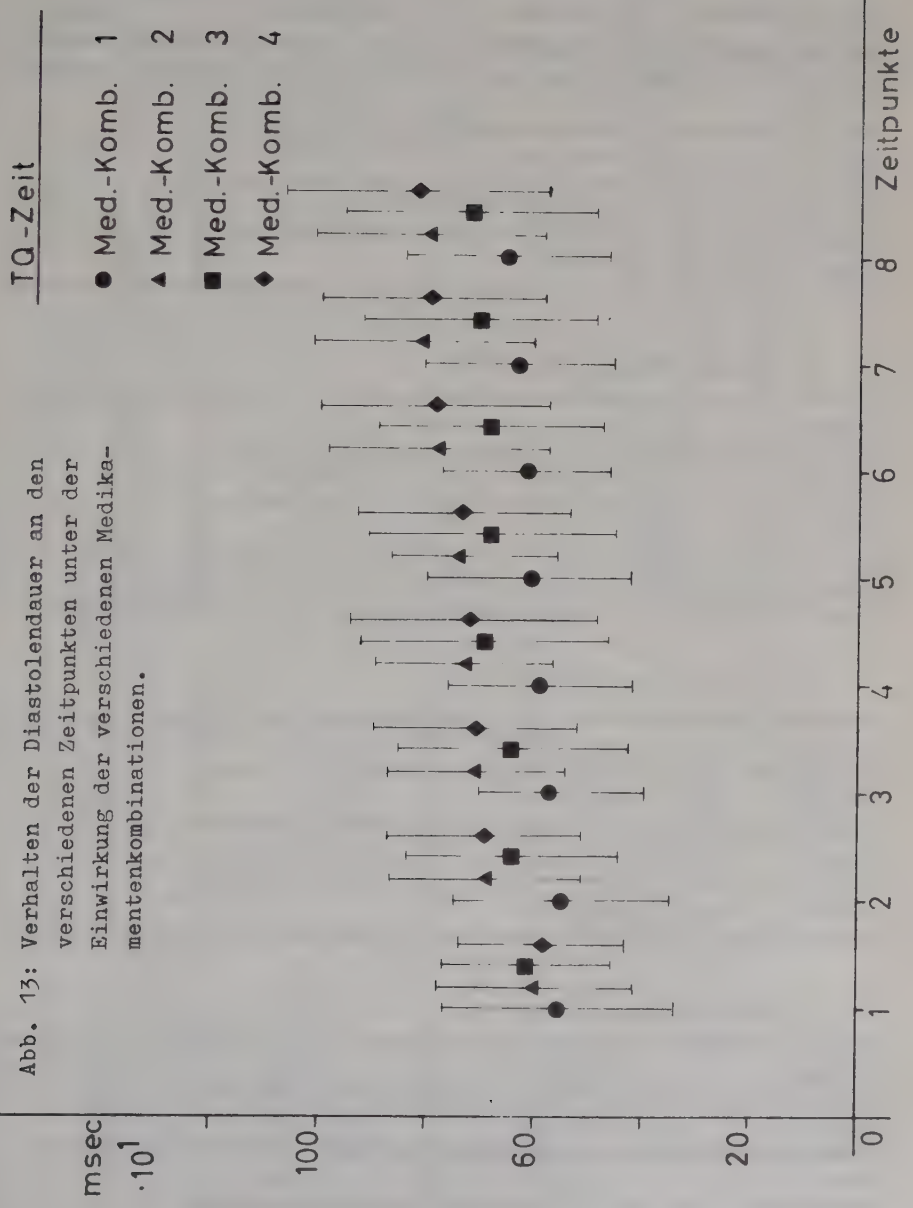


TABELLE 9 : Ergebnisse der zweifachen Varianzanalyse
für die Diastolendauer.

a) Medikamentenkombination 1

Einfluß größen	Freiheits grade	Summe der Abw. Quadrate	Mittleres Abw. Quadrat	F- Wert	Signi- fikanz
1 Person	9	23030.550	2558.950	4,88	+ +
2 Zeitp.	7	1079.550	154.221		
Rest	63	1995.450	31.673		
Total	79	26105.550			

b) Medikamentenkombination 2

1 Person.	8	23055.500	2881.937	27,1	+ +
2 Zeitp.	7	3353.555	479.079		
Rest	56	988.944	17.659		
Total	71	27398.000			

c) Medikamentenkombination 3

1 Person.	9	30555.750	3395.083	4,41	+ +
2 Zeitp.	7	998.200	142.600		
Rest	63	2037.050	32.334		
Total	79	33591.000			

d) Medikamentenkombination 4

1 Person.	9	27781.950	3086.883	13,8	+ +
2 Zeitp.	7	4010.550	572.935		
Rest	63	2613.450	41.483		
Total	79	34405.950			

TABELLE 10 : Ergebnisse der Varianzanalyse für die Diastolendauer.

Faktoren- bezeichnung		Freiheits- grade	Summe der Abweichungsquadr.	Mittleres Abweichungsquadr.
1	Medikament	F	10129.402	3376.467
2	Person	R	92141.250	11517.656
3	Zeitpunkt	F	6849.375	978.482
12		24	10414.222	433.925
13		21	1398.430	66.591
23		56	2207.749	39.424
Rest		168	4629.444	27.556
Total		287	127769.875	

	F- Wert	Signifi- kanz
1/12	7,78	+
2/Rest	417,9	+
3/13	14,69	+
12/Rest	15,74	+
13/Rest	2,41	+
23/Rest	1,43	+

F=Fix R=Random

n.s. nicht signifikant

+ statistisch auffällig

++ statistisch signifikant

+ T_{5%} = 9,57

++ T_{1%} = 12,05

Medikament	Mittelwertdifferenzen			
	1	2	3	4
1	—			
2	14,181 ⁺⁺	—		
3	7,972	6,209	—	
4	14,653 ⁺⁺	0,472	6,681	—

Abb. 14: Verhalten der Systolendauer an den verschiedenen Zeitpunkten unter der Einwirkung der verschiedenen Medikamentenkombinationen.

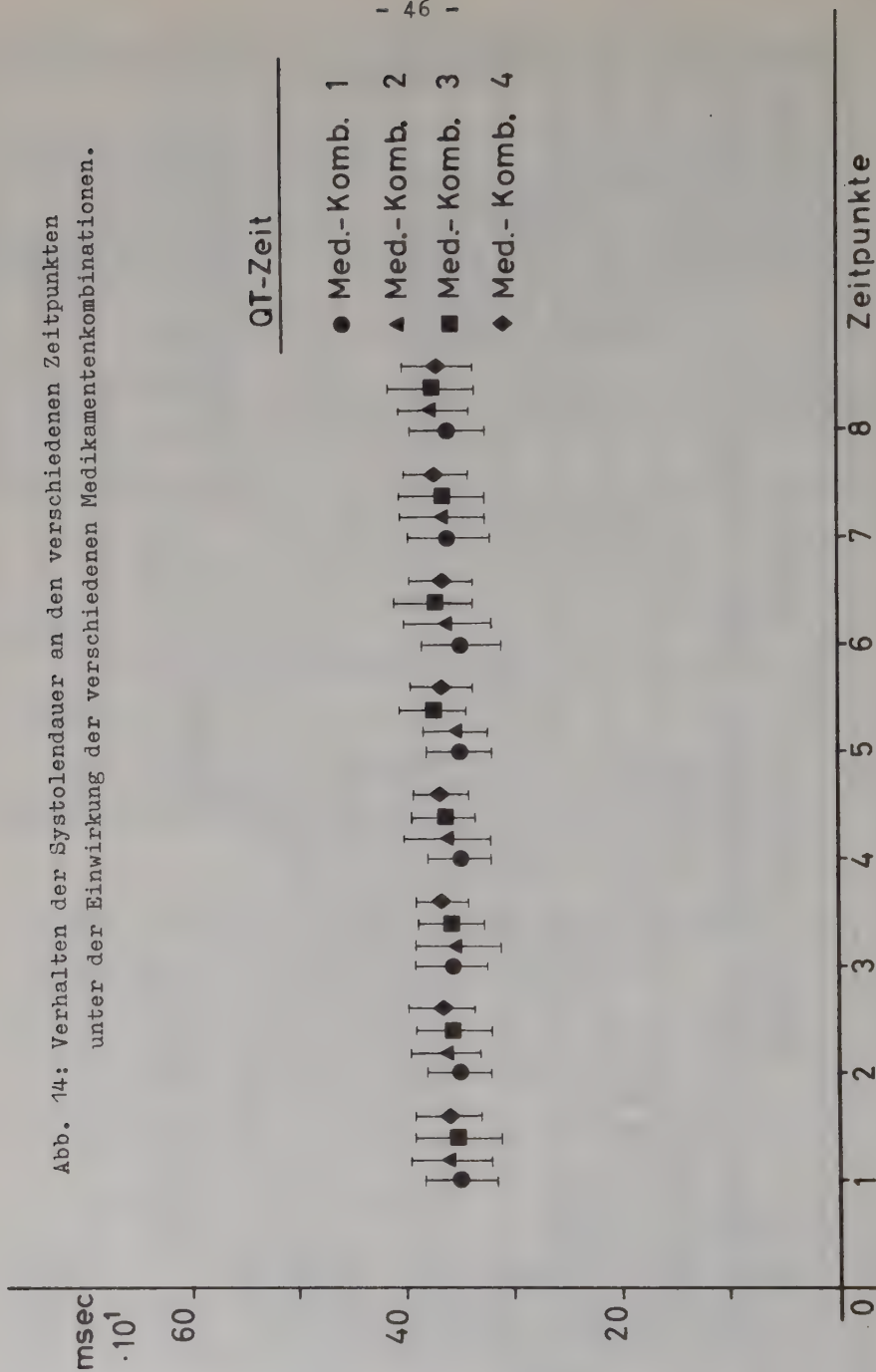


TABELLE 11 : Ergebnisse der zweifachen Varianzanalyse für die Systolendauer.

a) Medikamentenkombination 1

Einflußgrößen	Freiheitsgrade	Summe der Abw. Quadrate	Mittleres Abw. Quadrat	F-Wert	Signifikanz
1 Person	9	776.700	86.300	1,80	n.s.
2 Zeitp.	7	14.600	2.085		
Rest	63	72.900	1.157		
Total	79	864.200			

b) Medikamentenkombination 2

1 Person.	8	850.611	106.326	3,93	+ +
2 Zeitp.	7	19.208	2.744		
Rest	56	39.166	0.669		
Total	71	908.986			

c) Medikamentenkombination 3

1 Person	9	833.512	92.612	2,81	+
2 Zeitp	7	19.587	2.798		
Rest	63	61.787	0.980		
Total	79	914.887			

d) Medikamentenkombination 4

1 Person.	9	530.050	58.894	1,31	n.s.
2 Zeitp.	7	8.600	1.228		
Rest	63	59.150	0.938		
Total	79	597.800			

TABELLE 12 : Ergebnisse der Varianzanalyse für die Systolendauer.

Faktoren- bezeichnung	Freiheits- grade		Summe der Abweichungsquadr.	Mittleres Abweichungsquadr.
	Typ			
1 Medikament	F	3	49.916	16.638
2 Person	R	8	2611.187	326.398
3 Zeitpunkt	F	7	44.222	6.317
12		24	294.895	12.287
13		21	20.750	0.988
23		56	81.090	1.448
Rest		168	133.937	0.797
Total		287	3236.000	

F = Fix R = Random

n.s. nicht signifikant
+ statistisch auffällig
++ statistisch signifikant

	F- Wert	Signifi- kanz
1/12	1,35	n.s.
2/Rest	409,5	++
3/13	6,3	++
12/Rest	15,41	++
13/Rest	1,23	n.s.
23/Rest	1,81	++

Medikament	Mittelwertdifferenzen			
	1	2	3	4
1	—			
2	35,5	—		
3	35,9	0,4	—	
4	36,1	0,6	0,2	—
	36,6	1,1	0,7	0,5

Abb. 15: Verhalten der Überleitungszeit an den verschiedenen Zeitpunkten
unter der Einwirkung der verschiedenen Medikamentenkombinationen.

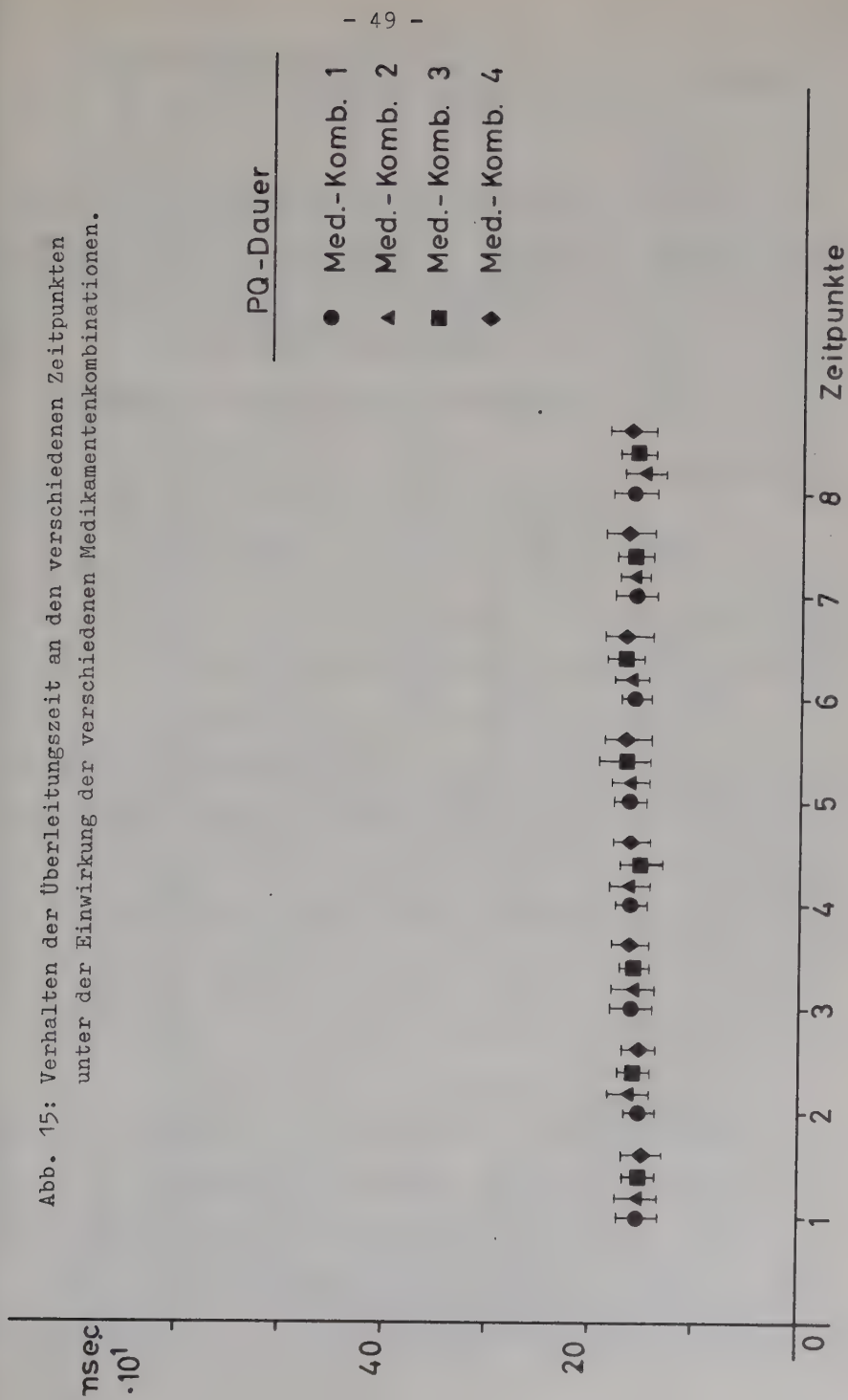


TABELLE 13 : Ergebnisse der zweifachen Varianzanalyse für die Überleitungszeit.

a) Medikamentenkombination 1

Einflußgrößen	Freiheitsgrade	Summe der Abw. Quadrate	Mittleres Abw. Quadrat	F-Wert	Signifikanz
1 Person	9	170.050	18.894	1,75	n.s.
2 Zeitp.	7	5.000	0.714		
Rest	63	22.750	0.361		
Total	79	197.800			

b) Medikamentenkombination 2

1 Person.	8	190.194	23.774	1,41	n.s.
2 Zeitp.	7	4.166	0.595		
Rest	56	23.583	0.421		
Total	71	217.944			

c) Medikamentenkombination 3

1 Person	9	149.262	16.584	1,46	n.s.
2 Zeitp.	7	5.687	0.841		
Rest	63	36.237	0.575		
Total	79	191.387			

d) Medikamentenkombination 4

1 Person	9	189.800	21.088	6,00	+ +
2 Zeitp.	7	30.800	4.400		
Rest	63	46.200	0.733		
Total	79	266.800			

TABELLE 14 : Ergebnisse der Varianzanalyse für die Überleitungszeit.

Faktoren- bezeichnung		Freiheits- grade	Summe der Abweichungsquadr.	Mittleres Abweichungsquadr.
1 Medikament	F	3	8.093	2.697
	R	8	557.944	69.743
2 Person	F	7	22.774	3.253
	R	24	114.000	4.750
3 Zeitpunkt	F	21	19.045	0.906
	R	56	34.444	0.615
Rest		168	77.611	0.461
Total		287	833.913	

F = Fix R = Random

n.s. nicht signifikant
+ statistisch auffällig
++ statistisch signifikant

	F- Wert	Signifi- kanz
1/12	0,56	n.s.
2/Rest	151,2	++
3/13	3,59	+
12/Rest	10,30	++
13/Rest	1,96	+
23/Rest	1,33	n.s.

Medikament	Mittelwertdifferenzen			
	1	2	3	4
1	15,3	—		
2	15,5	0,2	—	
3	15,4	0,1	—	
4	15,7	0,4	0,3	—

Abb. 16: Verhalten der Mitralöffnungszeit an den verschiedenen Zeitpunkten
unter der Einwirkung der verschiedenen Medikamentenkombinationen.

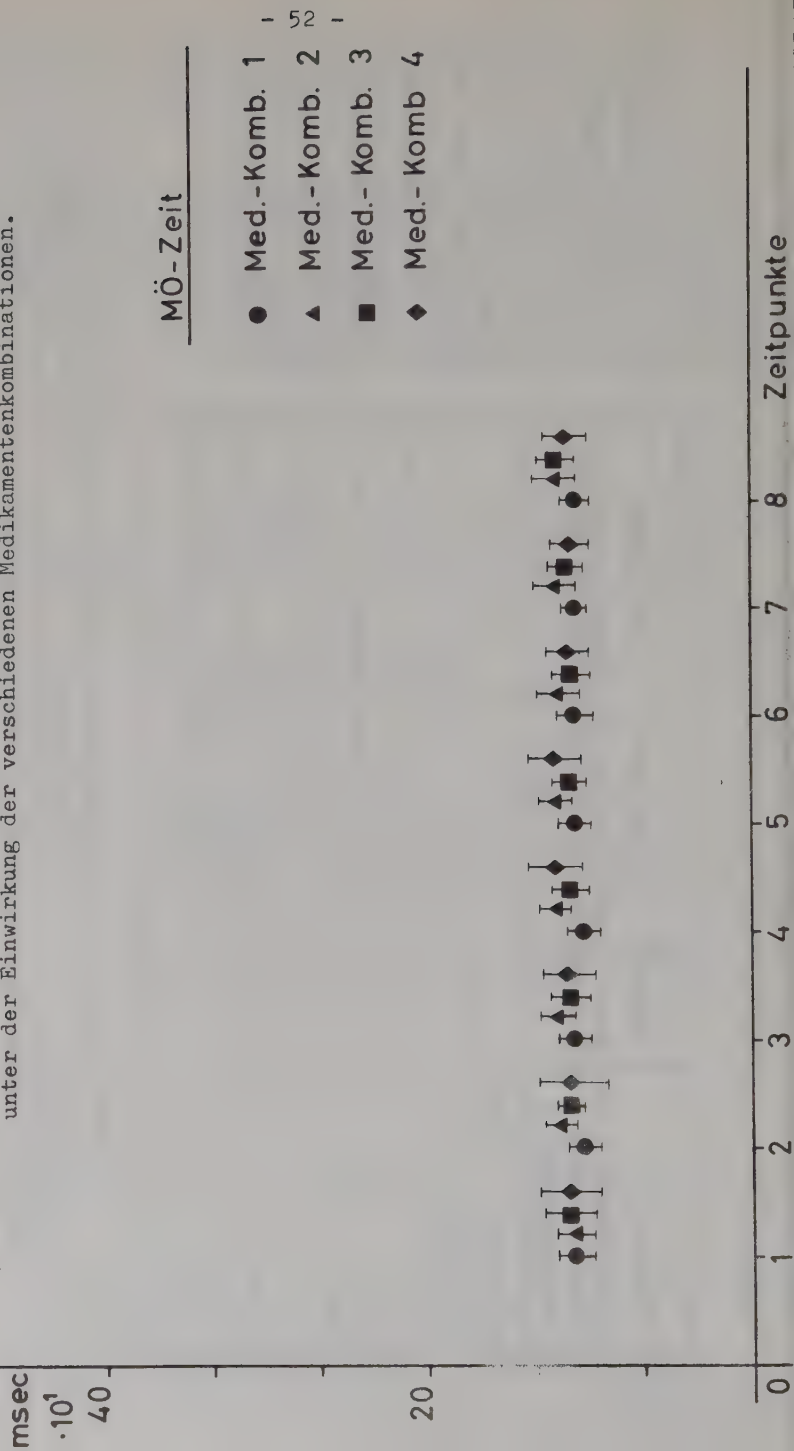


TABELLE 15 : Ergebnisse der zweifachen Varianzanalyse für die Mitralöffnungszeit.

a) Medikamentenkombination 1

Einflußgrößen	Freiheitsgrade	Summe der Abw. Quadrate	Mittleres Abw. Quadrat	F-Wert	Signifikanz
1 Person.	9	44.300	4.922	1,13	n.s.
2 Zeitp.	7	3.400	0.485		
Rest	63	27.100	0.430		
Total	79	74.800			

b) Medikamentenkombination 2

1 Person.	8	57.027	7.128	2,37	+
2 Zeitp.	7	9.430	1.347		
Rest	56	33.194	0.592		
Total	71	99.652			

c) Medikamentenkombination 3

1 Person.	9	22.362	2.484	3,06	+ +
2 Zeitp.	7	13.987	1.998		
Rest	63	41.137	0.652		
Total	79	77.487			

d) Medikamentenkombination 4

1 Person.	9	65.200	7.244	1,24	n.s.
2 Zeitp.	7	26.350	3.764		
Rest	63	190.400	3.022		
Total	79	281.950			

TABELLE 16 : Ergebnisse der Varianzanalyse für die Mitralöffnungszeit.

Faktoren - bezeichnung	Freiheits- grade	Summe der Abweichungsquadr.	Mittleres Abweichungsquadr.	F-Wert	Signifi- kanz
1 Medikament	F	27.704	9.234	2,26	n.s.
2 Person	R	76.194	9.524	7,66	+
3 Zeitpunkt	F	19.190	2.741	1,50	n.s.
12		97.888	4.078	3,28	+
13		38.267	1.822	1,46	n.s.
23		67.027	1.196	0,96	n.s.
Rest		208.888	1.243		
Total		535.163			

F = Fix R = Random

n.s. nicht signifikant
+ statistisch auffällig
++ statistisch signifikant

Medikament	$\bar{x}$	Mittelwertdifferenzen			
1	10,7	1	2	3	4
2	11,5	—	—	—	—
3	11,0	0,8	0,5	—	—
4	11,0	0,3	0,5	0	—

Literaturverzeichnis

- (1) Ahlquist, R.P. A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586-600 (1948)
- (2) Ahlquist, R.P. The adrenergic receptor.
J. pharm. Sci. 55, 359-367 (1966)
- (3) Ariens, E.J. Pharmakologie des adrenergen Systems.
Das Medizinische Prisma 2 (1970), C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim
- (4) Benfey, B.G.,
Varma, D.R. Antisymphathomimetic and antibrillatory effects of pronethalol and propranolol.
Brit. J. Pharmacol. 26, 3-8 (1966)
- (5) Brownlee, K.A. Statistical theory and methodology in Science and Engineering.
New York, Wiley (1967)
- (6) Chamberlain, D.A.,
Howard, J. The haemodynamic effects of beta-sympathetic blockade.
Brit. Heart J. 26, 213-217 (1964)
- (7) Chamberlain, D.A.,
Turner, P., Sneddon,
J.M. Effects of atropine on heart-rate in healthy man.
Lancet 1967 II, 12-15
- (8) Dale, H.H. On some physiological actions of ergot.
J. Physiol. (London) 34, 136-206 (1906)
- (9) Davis, W.G. A comparison of the local anaesthetic-, "quinidine-like"- and adrenergic beta-blocking activities of five receptor antagonists.
J. Pharm. Pharmac. 22, 284-290 (1970)

- (10) Dienstl, F.,
Gmeiner, R., Raas, E. Veränderungen des Mechanokardio-
gramms und des Blutdruckes vor
und nach Blockade adrenergischer
beta-Rezeptoren.
Klin. Wschr. 44, 41-49 (1966)
- (11) Duchene-Marullaz, P.,
Schaff, G., Lautier,
F., Lavarenne, J. Effet dromotrope negatif du pro-
pranolol.
Therapie (Paris) 22, 1079-1084
(1967)
- (12) Dudeck, I. Vereinfachte Regel zur Bestim-
mung des F-Testes bei partiell-
-hierarchischen Modellen der Va-
rianzanalyse.
Metrika 17, 232-242 (1971)
- (13) Epstein, S.E.,
Braunwald, E. Beta-adrenergic receptor blocking
drugs.
New Engl. J. Med. 275, 1106-1112,
1175-1183 (1966a)
- (14) Fleckenstein, A.,
Döring, H.J.,
Kammermeier, H. Einfluß von Beta-Rezeptoren-
blockern und verwandten Substan-
zen auf Erregung, Kontraktion
und Energiestoffwechsel der Myo-
kardfaser.
Klin. Wschr. 46, 343-351 (1968)
- (15) Furchgott, R.F. The receptors for epinephrine
and norepinephrine (adrenergic
receptors).
Pharmacol. Rev. 11, 429 (1959)
- (16) Furchgott, R.F. The pharmacological differentia-
tion of adrenergic receptors.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 139,
553-570 (1967)
- (17) Gebhardt, W. Alpha- und Betarezeptoren und
deren pharmakologische Beein-
flussung.
Med. Klin. 64, 822-826 (1969)
- (18) Gebhardt, W.,
Reindell, H., König,
K., Büchner, Chr. Herz- und Kreislaufdynamik nach
medikamentöser Beta-Rezeptoren-
-Blockade.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch.
31, 99-107 (1965)

- (19) Gebhardt, W.,
Wegener, M., Zix, R.,
Klemm, D., Büchner, Ch.
und Reindell, H.

Therapeutische Erfahrungen bei
der Behandlung hypertoner Kreis-
laufregulationsstörungen mit In-
deral.

Wien. klin. Wschr. 18, 337-343
(1967)
- (20) Gersmeyer, E.F.,
Beyer, E., Leicht, E.,
Spitzbarth, H.

Herz- und Kreislaufdynamik des
Mundes unter Wirkung des beta-
-Rezeptorenblockers Propranolol.

Zschr. ges. exper. Med. 143,
85-96 (1967)
- (21) Gersmeyer, E.F.,
Spitzbarth, H.

Beta-Rezeptorenblockade in kli-
nischer Pharmakologie und Thera-
pie.

Med. Welt 18, 764-780 (1967)
- (22) Hegglin, R.,
Holzmann, M.

Z. klin. Med. 132 (1937)
Zit. bei Lepeschkin, E.: Das
Elektrokardiogramm.

Steinkopff Verlag Dresden und
Leipzig (1957)
- (23) Holzmann, M.

Klinische Elektrokardiographie
Thieme Verlag Stuttgart (1965)
- (24) Johnsson, G.

Vergleichende hämodynamische
Untersuchungen am Menschen mit
zwei beta-Rezeptorenblockern.

In: aktuelle Probleme der beta-
-Rezeptorenblockade, 31-38
Schattauer Verlag, Stuttgart-
-New York (1970)
- (25) König, K., Gebhardt,
W., Reindell, H.,
Kaiser, M.

Der Einfluß von Propranolol auf
das Digoxin vorbehandelte ge-
sunde Herz.

Z. Kreis. Forschung 58, 615-623
(1969)
- (26) Kraupp, O.

Das pharmakodynamische Wirkungs-
spektrum der Beta-Rezeptoren-
blocker.

Wien. med. Wschr. 36, 696-699
(1968)
- (27) Kuschinsky, G.,
Lüllmann, H.

Kurzes Lehrbuch der Pharmakolo-
gie
Thieme Verlag, Stuttgart (1970)

- (28) Kuschinsky, G.,
Rahn, K.H. Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chinidinartigen und beta-adrenolytischen Wirkungen von 1-(3-Methylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan (K0 592).
Arch. exp. Path. Pharmac. 252, 50-62 (1965)
- (29) Lands, A.M. Sympathetic receptor action.
Amer. J. Physiol. 169, 11-21 (1952)
- (30) Lands, A.M., Arnold, A., Mc Auliff, J.P.,
Luduen, F.F.,
Brown jun., T.G. Differentiation of Receptor Systems activated by Sympathomimetic Amines.
Nature (London) 214, 597-598 (1967)
- (31) Lüthy, E., Wirz, P.,
Rutishauser, W.,
Krayenbühl, H.P.,
Scheu, H. Herz
In: Klinische Pathophysiologie hrsg. von W. Siegenthaler 448-509
Thieme Verlag Stuttgart (1970)
- (32) Lujf, A., Moser, K. Beobachtungen über die Wirkung von Inderal auf Hämodynamik und Herzrhythmusstörungen beim Menschen.
Wien. klin. Wschr. 18, 343-349 (1967)
- (33) Lydtin, H. Beta-Rezeptorenblocker.
In: Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde 30, 96-158 Springer Verlag (1970)
- (34) Morales-Aguilera, A.,
Vaughan Williams, E.M. The effects on cardiac muscle of beta-receptor antagonists in relation to their activity as local anaesthetics.
Brit. J. Pharmacol. 24, 332-338 (1965)
- (35) Muscholl, E. Pharmakologische Grundlagen der Therapie mit Hemmstoffen adrenerger Rezeptoren.
Hippokrates 41, 366-377 (1970)
- (36) Overzier, C. Systematik der Inneren Medizin
3, 328 Thieme Verlag, Stuttgart (1970)

- (37) Powell, C.E.
Slater, I.H.
Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol.
J. Pharmacol. exp. Ther. 122, 480-488 (1958)
- (38) Rahn, K.H.
Ockenga, Th.
Über die Beziehungen zwischen den beta-adrenolytischen Wirkungen und dem Einfluß auf Herzfrequenz und Herzminutenvolumen von beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen.
Klin. Wschr. 45, 1087- 1092 (1967)
- (39) Sinha, J.N., Jaju, B.P., Misra, U.C., Tewari, I.N., Srimal, R.C.
Clinical efficacy of propranolol as a local anaesthetic.
Brit. J. Anaesth. 39, 887-890 (1967a)
- (40) Storz, H.
Die Wirkung herzwirksamer Glykoside auf die Diastole des Herzens.
Dtsch. med. Wschr. 5, 224-227 (1970)
- (41) Svedmyr, A., Malmberg, R., Häggendal, E.
The Haemodynamic Effects of Sotalol (MI 1999) and Propranolol in Man.
Pharmacol. Clin. 2, 82-85 (1970)
- (42) Saameli, K.
Pharmakologische Charakterisierung beta-sympathikolytischer Substanzen.
In: Die therapeutische Anwendung beta-sympathikolytischer Stoffe hrsg. von H.I. Dengler 3-30, Schattauer Verlag Stuttgart-New York (1972)

Für die Überlassung des Themas und Seine
freundliche Unterstützung möchte ich Herrn
Professor Dr. Spitzbarth herzlich danken.

Auch Herrn Professor Dr. Michaelis möchte
ich für die statistische Beratung herzlich
danken.

Lebenslauf

Am 5. Juni 1946 wurde ich als Sohn des Schlossermeisters Willi Stark und dessen Ehefrau Katharina Stark, geb. Worf, in Wörrstadt, Kreis Alzey/Worms, geboren.

Nach vier Jahren Volksschule in Wörrstadt besuchte ich das Neusprachliche und Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium in Alzey. In dieser Zeit kam ich allmählich in die Obhut von Pflegeeltern, und zwar zu Herrn Dr. Edmund Lunkenheimer und seiner damaligen Ehefrau Hildegard Lunkenheimer, geb. Belzer.

Nachdem ich im Februar 1966 mit Erfolg das Abitur ablegte, nahm ich im Sommersemester 1966 an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz das Medizinstudium auf. Hier bestand ich nach dem zweiten Semester die naturwissenschaftliche- und nach dem fünften Semester die ärztliche Vorprüfung. Nach dem 11. Semester meldete ich mich zum medizinischen Staatsexamen an, das ich am 10. Dezember 1971 mit dem Urteil "sehr gut" bestand.

Im Dezember 1971 heiratete ich Waltraud Oester, welche als med. techn. Assistentin tätig ist.

Während der Medizinalassistentenzeit verblieb ich an den Universitätskliniken in Mainz. So war ich von Januar 1972 an in der II. Med. Klinik tätig, von Mai an im Institut für Anaesthesie beschäftigt und bin seit Oktober dieses Jahres in der Chirurgischen Klinik tätig.

